

Année 1966

N°

THÈSE

411

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Monique MERCIER-CALVAIRAC

née le 14 février 1938, à PARIS

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES FORMES MORTELLES
de
LEPTOSPIROSE-ICTERO-HEMORRAGIQUE
- A propos de 2 observations -

Président : M. P. MOLLARET, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533912_0006

Année 1966

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Monique MERCIER-CALVAIRAC
née le 14 février 1938, à PARIS

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES FORMES MORTELLES
de
LEPTOSPIROSE-ICTERO-HEMORRAGIQUE
- A propos de 2 observations -

Président : M. P. MOLLARET, Professeur

1/1/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.
1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	OLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)
b) Professeurs à titre personnel :	
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
	DESGREZ (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
	LOEPER (J.)
Pathologie expérimentale	RICHET (G.)
	DEJOURS (P.)
Physiologie	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
Cliniques chirurgicales	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	GARCIN (R.)
{ Baudelocque	LACOMME (M.)
{ Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZIGONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	{ ANDRÉ (R.)
	{ BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
Médecine	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F)
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phthisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYER (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)
---	---------------

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A tous les Miens :

Parents et Amis.

A Monsieur le Professeur P. MOLLARET -

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses.

Qui nous a autorisé à faire
ce travail dans son Service
et qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A Monsieur J.J. POCIDALO

Directeur de recherches à l'I.N.S.E.R.M.
Directeur scientifique du Groupe de Recherches
de Réanimation-Respiratoire.

Nous apprécions mieux chaque
jour la qualité de son
enseignement et la valeur de
sa bienveillance.

En témoignage de notre vive
reconnaissance et de notre
fidèle attachement.

A Monsieur J. REILLY

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

En hommage respectueux pour
un travail toujours actuel
qui nous a soutenu au cours
de l'élaboration de cette
thèse.

A Monsieur le Professeur VIC DUPONT

A Monsieur le Docteur Pierre GRENET
Médecin des Hôpitaux

Qu'il nous soit permis
de les assurer de notre
profond respect.

A Monsieur le Docteur M. DUGAS

Maître de Conférence Agrégé

Médecin des Hôpitaux

En témoignage de notre
affection reconnaissante.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux.

Externat

Professeur LAURENCE
Docteur MIALARET
Docteur PETIT
Professeur MATHEY

Anesthésie

Docteur MONTAGNE
Docteur GAUDICHE
Docteur FREDET

INTRODUCTION

La première guerre-mondiale a une importance considérable dans l'histoire de la découverte des Spirochétoses. C'est en 1914 que loin des champs de bataille, INADO et IDO prouvaient la nature infectieuse de certains ictères par identification d'un spirochète dans le foie de cobaye inoculé par le sang d'un malade. Quelques mois plus tard, les travaux des auteurs japonais parvenaient en Europe à un moment où apparaissaient de petites épidémies de jaunisse qui nécessitent aux Armées la création de Services spéciaux ; on y observe un nombre considérable d'Ictères Infectieux dont beaucoup affectent le type de l'ictère à rechute correspondant à l'ancienne description de WEIL en Allemagne et de M. MATHIEU en France. L'étiologie allait en être précisée grâce à l'isolement de l'agent pathogène responsable : le Spirochète.

Les médecins des différents pays belligérants (Anglais, Allemands, Belges et Français) multiplient des observations permettant de compléter l'étude de la maladie et de réunir dans un même cadre étiologique des tableaux que la seule clinique avait permis de rapprocher.

Depuis cette époque, on a reconnu différentes espèces de Leptospires ; à l'heure actuelle, il y en a plus de 40, diversement réparties sur les divers continents, une partie d'entre elles étant pathogènes pour l'homme.

La Leptospirose ictéro-hémorragique est en France la plus répandue et est de plus la cause la plus fréquente des hépato-néphrites-infectieuses.

Actuellement, sa fréquence a très sensiblement diminué, mais elle existe néanmoins à l'état endémique.

Son entretien est le fait des rats dont la morsure et surtout les urines sont responsables de la transmission de cette affection. C'est parfois une maladie professionnelle particulièrement chez les ouvriers travaillant au contact des zones fréquentées par les rats (eaux stagnantes, égouts, caves, halles d'alimentation...). Dans d'autres cas, l'infection est la conséquence d'une baignade ou d'une partie de pêche en rivière.

Ces cas de Spirochétose ne sont en tous cas que sporadiques, et il est difficile d'évaluer, à l'heure actuelle, la gravité réelle de cette affection en France, car il n'a pas été retrouvé de travail d'ensemble récent permettant d'affirmer que depuis l'ère des antibiotiques le pronostic de cette maladie s'est transformé..

Depuis la Thèse mémorable de REILLY J., relatant son expérience de la maladie acquise dans le Service de M. GARNIER pendant la première guerre mondiale, on connaît parfaitement le tableau de l'hépto-néphrite de la Leptospirose. Les formes graves de la maladie ont été étudiées à l'occasion de cette Thèse et représentent l'état de la question avant l'ère thérapeutique des antibiotiques.

A l'heure actuelle, cette affection est en pleine régression, du fait sans doute des différentes campagnes de dératisation. Ce diagnostic reste cependant fréquemment évoqué au cours de diverses manifestations fébriles s'accompagnant de signes méningés, voire d'ictère ; il sera prouvé grâce aux examens bactériologiques et sérologiques appropriés.

On pouvait croire que l'utilisation des antibiotiques d'une part, le développement des techniques de réanimation médicale d'autre part, ont transformé le pronostic de cette maladie redoutable lorsqu'on se réfère aux travaux de J. REILLY.

Il n'en est rien. puisqu'on observe encore en 1965 des Spirochétoses Ictéro-hémorragiques mortelles, comme en témoignent les deux observations que nous allons relater.

1ère Partie : OBSERVATIONS PERSONNELLES

Il nous a été donné d'observer au Centre de Réanimation de l'Hôpital Claude-Bernard deux Leptospiroses ictéro-hémorragique mortelles. Nous allons les rapporter successivement.

1ère Observation :

Il s'agit d'un homme de 70 ans, retraité, dont les antécédents ne contiennent aucun élément morbide digne d'être retenu. Le 28 Août 1964, M.S... s'aperçoit brusquement qu'un rat s'est introduit dans le canon droit de son pantalon et qu'il grimpe le long de son membre inférieur droit. Le temps de chasser l'animal, le patient ne ressent aucune griffure, ni morsure. Néanmoins, il remarquera bientôt sur la face antéro-externe de la cuisse droite, une petite excoriation recouverte d'une crôte noirâtre.

Dès le 31 Août, apparaissent successivement des courbatures généralisées, des arthralgies puis un état fébrile à 39°.

Le 5 Septembre, en même temps que la défervescence survient un ictère bientôt flamboyant accompagné d'une hépatomégalie discrète. Les urines sont foncées et la diurèse s'abaisse à 250 ml/ par jour environ. De plus, on voit se dessiner un syndrome hémorragique sous forme de pétéchies et d'ecchymoses. On ne relève pas de signe d'atteinte neurologique ou méningée.

Les examens de laboratoire du 10 Septembre objectivent le syndrome infectieux par une leucocytose à 17 600 avec neutrophilie à 79 %. L'atteinte hépatique est attestée par une hyperbilirubinémie, un taux de prothrombine à 52 %

et des tests de floculation modérément positifs. Enfin, l'atteinte rénale est évidente avec une urémie élevée (426 mg %) et une albuminurie modérée.

Un traitement de tétracycline, de prednisone et de vitamine K est mis en route, en association avec des perfusions de sérum glucosé. Devant la persistance de l'ictère, l'aggravation de l'insuffisance rénale et l'apparition de troubles de la conscience, le malade est adressé le 16 Septembre à la Clinique des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Claude-Bernard, avec le diagnostic de Leptospirose ictéro-hémorragique grave.

A l'entrée dans le Service, on se trouve en face d'un sujet afébrile, obnubilé et somnolent, présentant un ictère intense auquel s'ajoute une éruption morbiliforme généralisée. Sur la face antéro-externe de la cuisse droite, on aperçoit une petite escarre noirâtre sans réaction inflammatoire. Des ecchymoses sur le thorax et aux lieux d'injections signent le syndrome hémorragique complété par la présence d'un herpès péri-buccal hémorragique et de melaena. La palpation de l'abdomen met en évidence une hépatomégalie modérée sans splénomégalie. Les signes méningés sont discrets et l'examen neurologique se révèle normal, mise à part la perturbation de l'état de la conscience.

L'examen cardio-circulatoire est satisfaisant avec un pouls régulier battant à 80 à la minute, une tension artérielle à 140-60 mm de Hg et un électrocardiogramme normal. Enfin, l'auscultation pulmonaire fait entendre les signes d'un encombrement bronchique diffus confirmé par la radiographie thoracique.

Le Laboratoire révèle une anémie à 3 110 000 (hématocrite, 40 %), une leucocytose de 32 000 dont 97 % sont représentés par des polynucléaires neutrophiles, alors que les thrombocytes sont normaux à 220 000.

La vitesse de sédimentation est accélérée à 58/92 mm.

L'atteinte rénale se traduit par une azotémie à 655 mg %, une hypotonie plasmatique (sodium 121 m Eq/l) avec hypochlorémie (chlore 81,6 m Eq/l), hypokaliémie (potassium 2,6 m Eq/l) et une acidose métabolique (pH = 7,20 ; PCo_2 = 32 mm Hg).

Les urines ont une densité 1012 et contiennent 0,30 g d'albumine par 24 heures.

L'élimination d'urée est de 30 g par jour, celle du sodium de 70 m Eq et celle du potassium de 64 m Eq.

Les tests hépatiques donnent une bilirubine totale à 13 mg %, un cholestérol à 205 mg % avec une estérification de 68 %, une phosphatase alcaline à 3,7 unités Bessey (normale 0,5 à 5) un thymol à 32 unités Vernes (normale moins de 40).

Le complexe prothrombique est normal (facteur VII supérieur à 100 %, pro-accéléline à 100 %, prothrombine vraie à 81 %).

Les Transaminases S.G.O. et S.G.P. sont respectivement 39 et 50 unités.

Enfin le Séro-diagnostic de l'Institut Pasteur montre un taux d'agglutination à 1/50 000 pour *Leptospira hemorragiae* et *Leptospira Canicola*.

Le traitement conservateur tendant à corriger l'urémie, les perturbations des équilibres acido-basiques et hydro-électrolytiques, se solde par un échec. En effet, la diurèse de 100 à 150 ml par heure dans la journée du 17 Septembre s'abaisse dans la soirée, pour s'effondrer le 19 à 5 - 10 ml par heure. Les troubles électrolytiques n'ont pu être corrigés (sodium 126 m Eq/l ; chlore 83 m Eq/l ; potassium 3,9 m Eq/l), non plus que l'acidose métabolique (pH = 7,25 ; PCo_2 = 22 mm Hg) et l'azotémie s'est élevée à 700 mg %.

Le malade dont l'état de conscience s'est encore aggravé et qui présente un important foyer de broncho-pneumonie dans le lobe supérieur droit, est alors transféré dans le Service du Professeur HAMBURGER, à l'Hôpital Necker, dans le dessein d'y procéder à une hémodialyse.

Une première séance de rein artificiel permet de corriger les troubles électrolytiques et d'abaisser le taux d'urée de manière importante. Malgré cela, l'état clinique du malade s'aggrave de jour en jour par l'accentuation de l'encombrement broncho-pulmonaire, par la survenue d'hémorragies profuses des muqueuses respiratoires et digestives, d'un coma profond.

Au vingt-cinquième jour de sa maladie, M. S... décède au seuil d'une troisième séance de dialyse sans que la diurèse ait repris.

Etude Histologique.-

-Au microscope, les fragments d'organes prélevés donnent le tableau histologique suivant :

.-Dans le rein : le tissu interstitiel est distendu par un oedème où l'on peut distinguer par endroit de petits foyers inflammatoires denses, prédominant à la jonction cortico-médullaire. Ces infiltrats composés de cellules lympho- et histiocytaires, voisinent avec quelques suffusions hémorragiques. Les lésions tubulaires sont multiples : les tubes contournés présentent en certaines zones une transformation granuleuse totale des cellules, avec dégénérescence acidophile du cytoplasme et parfois altération de la membrane basale. Ces modifications méritent une interprétation prudente, car l'ensemble des formations épithéliales est fortement desquamée dans ce rein d'autopsie.

Les segments tubulaires distaux sont très souvent encombrés de précipités pigmentaires, alors que dans les pyramides quelques tubes sont distendus par une hémorragie. Enfin, les glomérules et les vaisseaux ont un aspect physiologique pour l'âge du sujet.

.-L'architecture du foie n'est plus reconnaissable que grâce à l'existence des espaces porte, soulignés d'infiltrats lympho-histiocytaires et grâce au réseau réticulinique des travées. Sur ce réseau, ne persistent que quelques groupes de cellules saines au voisinage des espaces porte ; tous les autres hépatocytes sont altérés : picnose, dégénérescence acidophile, stéatose, surcharge pigmentaire. Ces éléments cellulaires sont mêlés à des foyers de nécrose hémorragique. Enfin, les cellules de Kupffer sont hyperplasiées, chargées de pigments.

.-Le tissu pulmonaire est le siège de lésions broncho-pneumoniques plus ou moins étendues, mêlées à des foyers fortement hémorragiques.

.-Le myocarde présente un oedème intersticiel diffus avec quelques suffusions hémorragiques, sans infiltrat inflammatoire.

Parmi les autres organes examinés, les testicules, l'estomac et le côlon sont également le siège de foyers hémorragiques, prédominant dans les régions périvasculaires. Des fragments de thyroïde, de muscle strié et de tissu cérébral ne montrent pas d'altération particulière.

Enfin les colorations argentiques n'ont nulle part pu démontrer la présence de leptospires, ce qui ne saurait surprendre après quinze jours d'antibiothérapie.

Divers éléments de cette observation doivent être soulignés, car ils sont caractéristiques de la Leptospirose ictéro-hémorragique grave :

- On retrouve un contact étroit avec le rat suivi trois jours plus tard d'un syndrome infectieux sévère avec myalgies et arthralgies. Le temps d'incubation particulièrement bref laisse présager la gravité de l'infection de même que la chute thermique brutale et précoce contemporaine de l'atteinte hépatique. L'ictère au 7^e jour est d'emblée intense et prend une coloration orangée classiquement à la grenade mûre.

- Le syndrome hémorragique, rare dans les formes habituellement rencontrées en France est ici important puisqu'il se compose d'épistaxis et de meloena.

- Parmi les signes cutanés, l'herpès sanglant et l'éruption morbiliforme sont considérés comme classiques.

- L'atteinte rénale est également caractéristique avec son oligurie précoce : 250 ml/24 heures dès le 6^e jour, l'urémie progressivement croissante qui atteindra le taux de 700 mg %, les troubles électrolytiques, hypotonie plasmatique (Na = 121 m Eq/l), hypochlorémie (81,6 m Eq/l) et hypokaliémie (K = 2,6 m Eq/l) et l'acidose métabolique (pH = 7,20 ; PCO₂ = 32mm Hg).

Bientôt la diurèse semble reprendre puisqu'elle atteint 1 500 ml par jour ; mais à la date présumée de la reprise thermique, soit vers le dix-huitième jour du syndrome infectieux, l'insuffisance rénale s'aggrave à nouveau, comme en témoigne la survenue brutale d'une anurie secondaire tardive.

- Si le syndrome méningé reste modeste tout au long de l'évolution, les troubles de la conscience confinent bientôt au coma. Parmi les complications plus rares on peut relever l'existence de foyers broncho-pneumoniques hémorragiques.

M. S... est transporté dans le Service du Professeur HAMBURGER le 20e jour de la maladie. La première séance d'épuration extra-rénale permet de corriger les troubles électrolytiques et d'abaisser le taux d'urée sanguine de manière importante. Ce malade aurait pu avoir une chance de guérir de cette Leptospirose.

Mais la diurèse ne reprend pas, l'état clinique s'aggrave par l'accentuation de l'encombrement broncho-pulmonaire par la survenue d'hémorragies profuses des muqueuses respiratoires et digestives, d'un coma profond. M. S... décède le 25e jour de sa maladie au seuil d'une troisième séance de dialyse.

Sur le plan du diagnostic sérologique, la Leptospirose ne fait aucun doute. Mais comme cela est fréquemment le cas, il existe des coagglutinines entre leptospira ictéro-hemorrhagiae et leptospira canicola à des taux très élevés.

Monsieur S....

Septembre	11	12	16	16	17	18	19
							matin : soir :
pH				7,22	7,20	7,25	7,26 : 7,25
CO ₂ total : m mol/l				H : 30	29	26	22 : 22
pCO ₂ mm Hg				O : 30	32	26	22 : 22
Urée g/l	426	495	585	S : 550	655	670	640 : 700
Na m Eq/l			118,2	P : 130,5	121	126	126 : 126
K m Eq/l			5,1	I : 5,5	2,6	3,96	3,9 : 4,35
Cl m Eq/l			81	T : 86	81,6	83,2	83 : 82,8
Hématocrite %				L : 40	36	33	30 : 28
Protides g/l				S : 71	65	60	52 : 52
G.R. ; 4 000 000			3 900 000	A : 3 110 000		3 160 000	
G.B. : 17 600			22 400	T : 32 000		34 200	
P.N. : 78,5 %			97 %	I : 97 %			
Plaquettes				O : 220 000			
Diurèse				N : 11900	11500	11180	945 cc.
Urée g/l					14,5	15,5	
Albumine g/l					0,15	0,20	
Na m Eq/l					35	32,6	
K m Eq/l					32	25,6	
Densité					1012	1010	
Clearance					2,5	2	

2ème Observation :

Il s'agit d'une femme âgée de 48 ans qui travaille aux abattoirs de la Villette, profession mettant en contact notre patiente avec des rats ; cependant, on ne retrouve aucun antécédent de morsure ni griffure.

Le 29 Septembre 1965, alors qu'elle travaillait, Mme L... souffre d'un malaise général accompagné de céphalées et myalgies ; le soir, hyperthermie à 39°9 avec frissons.

Le 30 Septembre, persistance du syndrome infectieux alors que se constitue un syndrome digestif associant anorexie, vomissements abondants et constipation.

Le 2 Octobre, la température est toujours à 39°, les vomissements deviennent sanglants et une oligurie apparaît, ainsi qu'un début d'ictère.

Le 4 Octobre, la température est toujours à 40°, alors que l'ictère s'intensifie et s'accompagne d'un purpura discret complétant le syndrome hémorragique déjà manifeste (hématémèses). Le malade est anurique. Les examens de laboratoire objectivent alors une anémie à 3 200 000 ainsi qu'une légère leucocytose à 11 700 avec neutrophilie à 94 %, ainsi qu'une atteinte rénale avec une azotémie à 215 mg %. La malade est alors adressée le 4 Octobre à 20h 45 à la clinique des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Claude-Bernard.

A son entrée dans le Service, la malade est encore fébrile 38°6, parfaitement consciente et calme, elle se plaint de céphalées et de myalgies. L'examen clinique met en évidence un ictère flamboyant avec quelques taches purpuriques et une discrète injection conjonctivale, des hématémèses viennent à trois reprises dans la soirée compléter le syndrome hémorragique.

On ne retrouve aucune trace pouvant évoquer une morsure ou une griffure de rat. La palpation de l'abdomen révèle un hypochondre droit légèrement sensible avec un foie de volume normal, et une rate dont on sent le pôle inférieur sous le rebord costal gauche. Les signes méningés sont discrets et l'examen neurologique est normal, mise à part une légère diminution de façon symétrique des réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs. L'examen cardio-vasculaire objective une hypotension 100-50 mm Hg et une tachycardie à 110 à la minute. L'auscultation pulmonaire ne montre rien d'anormal. La malade est anurique, le sondage vésical pratiqué ne ramène pas un centimètre cube d'urine.

Le laboratoire confirme l'atteinte rénale : azotémie à 260 mg %, discrète hypotonie plasmatique (sodium 137 m Eq/l) avec hypochlorémie (chlore 87,4 m Eq/l), la kaliémie est normale (potassium 4,48 m Eq/l), une acidose (sang veineux) (pH = 7,31 - PCO_2 = 50 mm Hg - CO_2 t 60 vol %), l'hématocrite est à 36 %.

Le traitement institué consiste en une restriction des apports hydriques par la voie veineuse seule et une antibiothérapie à base de Pénicilline.

Le lendemain, la malade est apyrétique, le tableau clinique est identique à celui de la veille hormis l'ictère qui s'intensifie. La diurèse est de 46 cc. par 24 heures.

Le laboratoire met en évidence une anémie à 3 700 000 et une hyperleucocytose à 18 800 avec 91 % de polynucléaires neutrophiles. L'azotémie croît : 300 mg %. Dans le sang artériel le pH est à 7,39, la PCO_2 à 46 mm Hg, la CO_2 total à 66,30 vol. %, la natrémie est revenue subnormale (sodium 139 m Eq/l) par contre l'hypochlorémie persiste (chlore 87,4 m Eq/l) et la kaliémie augmente un peu (potassium = 5,37 m Eq/l).

La Ponction lombaire ramène un liquide hypertendu jaune et opalescent contenant 9 éléments par mm³ qui sont des polynucléaires ; l'albumine est à 0,60 g/l, le glucose à 0,45/l et le chlore à 3,80 g/l. Un cobaye est inoculé avec du liquide céphalo-rachidien.

Les tests hépatiques donnent une hyperbilirubinémie à 72 mg % avec une bilirubine directe à 17 mg %, un cholestérol à 270 mg % avec une estérification à 74 %. La phosphatase alcaline est normale à 3,5 unités Bessey, un fer sérique est à 225 %.

Le complexe prothrombique n'est pas perturbé. (complexe VII 100 % ; pro-accelerine 100 % ; prothrombine vraie 100 %).

Les transaminases sont pathologiques S.G.O. : 30 unités et S.G.P. : 55 unités.

On continue le traitement de restriction hydrique et l'antibiothérapie qui associe la Pénicilline et le Solnicol.

Dans la nuit du 6 Octobre à 2h 30, apparition de troubles de la conscience qui précèdent de peu une crise convulsive généralisée. Deux heures et demi plus tard, nouvelle crise convulsive plus intense avec apnée nécessitant une trachéotomie avec respiration artificielle par un appareil d'Engstroem. Durant la journée, état de mal convulsif que l'on tente de faire céder par une perfusion discontinue d'hémineurine. A ce syndrome neurologique s'associe une ascension thermique progressive atteignant 40° et une instabilité tensionnelle nécessitant des injections d'Aramine. L'ictère s'intensifie encore, le purpura s'étend, les hémorragies digestives deviennent plus abondantes, hématomèse de 200 cc.

Le laboratoire met en évidence une anémie plus importante à 3 050 000, l'azotémie continue à augmenter 385 mg % ainsi que la kaliémie (potassium = 5,50 mEq/l).

Une dialyse péritonéale est commencée à 13h 30.
La diurèse est à 28 cc. par 24 heures.
La malade décède à 23 heures.

Deux examens de laboratoire sont venus confirmer le diagnostic de Leptospirose. Le cobaye inoculé avec du liquide céphalo-rachidien prélevé le 5 Octobre est mort 9 jours plus tard ; on a trouvé de très nombreux leptospires dans le foie et les reins de cet animal.

La recherche d'agglutinines anti-leptospire s'est révélée positive à un taux assez élevé.

Pour cette deuxième malade, nous n'avons pas pu pratiquer d'examen anatomo-pathologique en raison du caractère professionnel de la maladie.

Pour cette deuxième observation, nous avons une femme de 48 ans qui présente une authentique Leptospirose ictéro-hémorragique qui sera confirmée bactériologiquement par la découverte de Leptospire dans le foie et les reins du cobaye inoculé avec le liquide céphalo-rachidien prélevé le 5e jour de la maladie, et par le dosage d'agglutinines antileptospires qui se révèle à un taux élevé.

C'est une forme gravissime de Leptospirose comme nous allons le voir en relevant les principaux éléments cliniques et biologiques. Nous ne connaissons pas la durée d'incubation mais nous savons que la profession de Mme L... l'expose à des contacts fréquents avec des rats.

L'insuffisance rénale avec une anurie pratiquement totale s'est installée moins de 72 heures après le début des prodromes infectieux : hyperthermie, courbatures, myalgies. Cette anurie se maintiendra totale pendant les 7 jours qu'évoluera la maladie.

La gravité de cette Leptospirose s'exprime également par un autre fait : 48 heures environ après le début de l'anurie apparaît un état de mal épileptique inaugurant un coma qui aboutira à la mort de la malade. Il faut noter que ces manifestations neurologiques sont incontestablement indépendantes d'un trouble métabolique lié à une hyperhydratation cellulaire ; en effet, la natrémie était aux alentours de la normale (sodium 137 et 139 m Eq/l) et le restera, la thérapeutique d'emblée instituée comporte une restriction des apports liquidiens justifiée par l'anurie totale.

Enfin, nous avons un troisième argument de très mauvais pronostic dans le fait que très rapidement le syndrome hémorragique s'exteriorise, en particulier hématomèse dès le 4^e jour, se répétant journellement pour finalement entraîner une hématomèse importante de 200 ml quelques heures avant la mort.

Tous les éléments de cette observation signent une Leptospirose particulièrement grave : la suspension très précoce et totale de l'activité rénale semble s'inscrire dans le cadre d'une atteinte pluriviscérale, hépatique, vasculaire et en particulier cérébrale.

Il est évidemment très dommage que ces propositions ne puissent être confirmées par des examens anatomo-pathologiques.

Les deux observations que nous avons rapportées ont des dénominateurs étiologiques, cliniques et pronostiques communs : morsures de rats, hépato-néphrite avec insuffisance rénale, toutes les deux très graves puisque l'évolution également commune sera la mort.

Un point très important que l'on retrouve des deux côtés : contact étroit avec des rats ; chez l'un des malades, la morsure est évidente. Dans les deux cas, nous avons une insuffisance rénale mais alors que Mme L... présente d'emblée une anurie pratiquement totale, les modifications de la diurèse

de M. S... évoluent en deux temps parallèlement à la courbe thermique.

Si l'insuffisance rénale aigüe 'représente un élément pronostic fondamental au cours de la première observation, dans l'autre cas l'anurie n'a été qu'un élément de gravité parmi plusieurs autres ; la cause de la mort a été neurologique dans un contexte d'insuffisance circulatoire aigüe.

Madame L....

:		Octobre	:	4	:	4	:	5	:	6	:
:	:	pH	:		:	7,31	:	7,39	:	7,32	:
:	:	CO ₂ total	:		:	H: 60	:	66,30	:	49	:
:	:	pCO ₂ mm Hg	:		:	O: 50	:	46	:	41	:
:	S:	urée g/l	:	215	:	S: 260	:	300	:	385	:
:	:	Na m Eq/l	:		:	P: 137	:	139	:	137	:
:	A:	K m Eq/l	:		:	I: 4,48	:	5,37	:	5,50	:
:	:	Cl m Eq/l	:		:	T: 87,4	:	87,4	:	83,2	:
:	N:	Hématocrite %	:		:	A: 36	:		:		:
:	G:	Protides g/l	:		:	I: 69	:	69	:	64	:
:	:	G.R.	:	3 200 000	:	S: 3 700 000	:	3 700 000	:	3 050 000	:
:	:	G.B.	:	11 700	:	A: 18 800	:	18 800	:	14 200	:
:	:	P.N.	:	94 %	:	T: 91 %	:	91 %	:	97 %	:
:	:	Plaquettes	:		:	I: 60 000	:		:	60 000	:
:	:		:		:	O: N	:		:		:

2eme Partie : SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DES FORMES GRAVES ET ETUDE PRONOSTIQUE

La symptomatologie clinique classique de la Spirochétose ictéro-hémorragique est bien connue. La constatation d'un ictère avec une oligurie débutante, une azotémie qui commence à croître, parfois des signes méningés, le tout dans un contexte infectieux fait suspecter une Leptospirose. A plus forte raison s'il existe un argument saisonnier estivo-automnal, une notion de profession exposée à un contact avec des rats, ou de baignade, on doit penser à demander les examens bactériologiques et immunologiques qui, seuls, apportent la confirmation du diagnostic envisagé. Ces examens sont naturellement un moyen diagnostic encore plus important lorsqu'il s'agit de formes mineures ou atypiques de la maladie.

Notre propos actuel n'est pas d'étudier ces méthodes de laboratoire qui, pour intéressantes et fondamentales qu'elles soient, sont hors de notre sujet. Nous essaierons, par contre, de décrire les éléments cliniques définissant les formes graves et d'y rechercher des éléments pronostiques.

Depuis les travaux désormais classiques de M. GARNIER et J. REILLY, on connaît la gravité de l'infection à spirochètes ictéro-hémorragiques, en particulier dans le domaine hépato-rénal. Il est tentant de comparer l'état actuel de la maladie, à l'ère des antibiotiques et de la réanimation rénale ; ceci a pu être réalisé grâce à la vaste étude américaine rapportée par Clark W. HEATH portant sur 483 cas recensés entre 1949 et 1961.

Le travail de J. REILLY, rassemblé dans sa remarquable thèse sur les formes graves de la spirochétose "ictérigène" est une référence de choix et permet de se représenter parfaitement la maladie avant l'avènement des antibiotiques.

L'expérience de ce travail remonte à l'époque de la première guerre mondiale (1917-1918). Les militaires s'installent dans les tranchées et sont particulièrement exposés aux Leptospires véhiculés par les rats qui foisonnent en ces lieux. Dans ces conditions 147 spirochètoses ont été traitées dans le Service des Ictériques de la IIe Armée.

Un grand pas a été franchi entre la première guerre mondiale et la période succédant à la seconde.

L'apparition des antibiotiques en thérapeutique a permis de résoudre le problème infectieux, septicémique, spirochètosique, ainsi que certains problèmes infectieux secondaires. Les procédés de réanimation médicale sont particulièrement précieux dans une affection où le fonctionnement rénal est compromis alors que la maladie infectieuse est hautement catabolisante.

Ces progrès thérapeutiques décisifs ont-ils modifié l'album clinique de la maladie et la gravité de certaines atteintes viscérales ?

Nous essaierons de répondre à ces questions en étudiant point par point les manifestations cliniques de la Spirochétose Ictéro-hémorragique.

1) L'incubation de 7 à 12 jours est en règle silencieuse.

Elle a débuté après un contact entre le malade et le rat. En effet, ce rongeur représente le réservoir de prédilection de leptospires. Dans tous les travaux sur la spirochétose, on retrouve l'importance de cet animal qui, éliminant par les urines des leptospires pathogènes, infectent le sol et les eaux. L'homme est contaminé le plus souvent soit par voie cutanée à la faveur de minimes excoriations, soit par voie muqueuse ou conjonctivale ; certaines professions sont particulièrement exposées (mineurs, égouttiers, employés d'abattoirs), comme c'est le cas pour notre deuxième observation. De petites épidémies ont été retrouvées pendant la saison chaude parmi les baigneurs en eau douce. Le premier malade a été mordu par un rat alors qu'il avait les jambes dans l'eau. Des leptospires étaient-ils présents dans la salive ? ou bien, des urines sont-elles venues souiller la plaie ? Nous ne pouvons que poser ces questions.

2) Début de la maladie -

Une semaine après un contact cutané ou conjonctival avec des déjections de muridés un malade accuse brutalement une sensation de malaise général avec hyperthermie à 39°-39°5 accompagnée de frissons, céphalée, courbatures et myalgies. Cependant, certains éléments donnent à cette infection une allure particulière : les myalgies sont violentes, spontanées ou réveillées par les mouvements ou la pression, elles prédominent aux mollets, aux cuisses et aux lombes ; il s'y associe parfois des arthralgies. Des troubles vaso-moteurs sont également signalés, se manifestant par une injection conjonctivale bilatérale, parfois des épistaxis et une rougeur pharyngée diffuse.

Enfin des manifestations digestives peuvent s'ajouter à ce tableau sous forme d'anorexie et de nausées ou vomissements.

Au total c'est un tableau infectieux sévère qui surprend un sujet en bonne santé. Nous retrouvons cela dans nos deux observations. Cette période s'étend sur 5 à 6 jours.

Il faut noter que pour Mme L., cette durée est réduite à trois jours. La brièveté de l'incubation dans ce cas peut être considérée comme particulièrement défavorable sur le plan de la gravité de l'infection et son pronostic.

3) L'atteinte hépatique -

Succédant à cet épisode hautement fébrile, se constitue progressivement un ictère qui s'intensifiera les jours suivant et se généralisera à la peau et aux muqueuses. La vaso-dilatation cutanée associée lui donne une teinte orangée caractéristique : ictère flamboyant, grenade mûre. Cependant, que les urines deviennent foncées contenant sels et pigments biliaires, il n'y a pas décoloration des matières, ni prurit, ni bradycardie.

Le foie légèrement augmenté de volume ou normal est un peu pensable ; la rate n'est pas palpable. Les examens sanguins objectivent une augmentation de la bilirubine sans modification importante de l'estérification et de la synthèse des facteurs de la coagulation. Les transaminases sont très peu élevées enfin, la positivité des réactions de floculation témoigne d'une atteinte mésenchymateuse discrète.

Ce tableau était déjà observé chez les militaires en 1917-1918 : "L'apparition de l'ictère qui, en quelques heures, se généralise à la peau et aux muqueuses, vient caractériser la période d'état. Très rapidement, l'importance de ce symptôme s'accuse : les téguments prennent une coloration jaune d'or ou jaune safran".

"Durant les jours suivants, la jaunisse ne cesse de s'accroître... malgré son intensité les malades ne se plaignent d'aucun prurit." (J. REILLY).

L'évolution cyclique de cet ictère a été à l'origine de deux de ses appellations : ictère infectieux à recrudescence fébrile ou encore ictère infectieux à rechute de MATHIEU et WEIL.

Actuellement, cette rechute n'est plus une des caractéristiques de la maladie, les antibiotiques ne sont probablement pas étrangers à cette modification, dans le déroulement de l'ictère spirochétosique.

Si on ne peut comparer l'évolution de l'ictère en 1918 et en 1950, on est obligé de constater qu'il est toujours un élément clé de la maladie.

Dans la statistique américaine, il a été observé dans 43 % des cas, avec une hépatomégalie seulement dans 18 %.

Nos deux observations ne font pas exception à la règle mais celle de Mme L.. est remarquable par la précocité du début de l'ictère.

4) Les signes généraux -

La fièvre persiste 24 à 48 heures après le début de l'ictère puis tombe progressivement en lysis. Une chute rapide et brutale est souvent de mauvais augure comme en témoigne l'observation de Mme L... La classique évolution en deux temps n'est plus l'apanage des formes actuelles traitées par la pénicilline. Une réascension thermique serait plutôt témoin d'une infection secondaire.

La leucocytose peut varier entre 5 000 et 49 000, cependant, la statistique américaine compte 70 % de malades dont le taux reste entre 5 000 et 15 000 avec une prédominance

de neutrophiles comme c'est le cas dans nos deux observations.

Enfin, les malades sont asthéniques, accusent une anorexie et un état saburral des voies digestives.

Au total, un syndrome infectieux sévère qui s'amende progressivement, à moins qu'une surinfection ne perturbe son déroulement.

5) L'atteinte rénale.

Le rein est l'organe de prédilection pour les leptospires. Deux courbes seront suivies avec une attention particulière : celle des urines et celle de l'azotémie.

Le premier signe qui attire l'attention est une réduction de la diurèse journalière, conjointement l'azotémie. amorce son ascension, très rapide les premiers jours en raison d'un catabolisme azoté important ; la progression de la concentration uréique dans le sang est beaucoup plus lente par la suite.

L'élimination urinaire peut passer par les différents stades : oligurie, oligo-anurie pour se terminer dans l'anurie. Dans certains cas, elle brûle toutes les étapes et le malade est anurique d'emblée, comme il nous a été donné de le constater lorsque Mme L.. est arrivée dans le Service de Réanimation.

Les urines sont troubles, foncées, contenant sels et pigments biliaires; elles sont parfois purulentes et sanglantes. L'examen microscopique y décèle des hématies, des leucocytes et de nombreuses cellules épithéliales. La protéinurie est presque toujours retrouvée. La concentration uréique urinaire est plus ou moins basse.

Cette insuffisance rénale aigüe a pour conséquences des troubles hydro-électrolytiques et métaboliques importants que tentent de corriger les méthodes de réanimation médicale et d'épuration extra-rénale même dans certains cas.

Il faut surveiller de près la kaliémie et répéter au besoin plusieurs fois par jour les électro-cardiogrammes sans oublier les examens cardiologiques cliniques répétés.

L'importance du syndrome rénal était déjà manifeste pendant la guerre des tranchées " A mesure que croît la gravité de l'infection, les symptômes d'insuffisance rénale s'accroissent ; le parallélisme est si rigoureux qu'il semblerait que le pronostic de la spirochétose se trouve uniquement lié à l'état des reins. L'étude des formes mortelles conduit à la même conclusion. Les sujets meurent anuriques, après avoir présenté une série d'accidents, cérébraux, respiratoires, digestifs, imputables à l'urémie ".

En 1961, la statistique américaine établit que les sujets, qui ont présenté une leptospirose pendant les douze années précédentes, accusaient une atteinte rénale dans 51 % des cas, avec une oligurie ou une anurie dans 10 % et une azotémie élevée dans 26 % des cas.

L'atteinte rénale a été manifeste chez nos deux malades : dans la première observation, la diurèse diminue progressivement pour tomber à 250 ml le 9e jour, alors que l'anurie est totale dès le 5e jour, pour Mme L.. Ainsi dans le premier cas, se constitue progressivement une acidose métabolique et des troubles électrolytiques : hypochlorémie, hypokaliémie, hyponatrémie ; l'azotémie s'élève à 700 mg pour 100 au moment où l'on commence la première séance d'hérodialyse. Dans la seconde observation, le taux d'urée sanguine ne dépassera pas 385 mg pour 100.

Au total, l'atteinte rénale est caractérisée par une tubulonéphrite aiguë qui est à l'origine des troubles hydro-électrolytiques observés : hypochlorémie, hyponatrémie et de l'acidose métabolique. Son évolution est celle des tubulopathies aiguës en général, son traitement dépend de l'importance de l'insuffisance rénale et est basé, d'une part, sur le régime hydro-électrolytique, d'autre part, sur la mise en jeu des moyens d'épuration extra-rénale à un moment où l'acidose ou l'hyperkaliémie deviennent menaçantes.

6) Les signes neurologiques -

Un syndrome neurologique banal est constitué par l'association d'une céphalée persistant, d'une photophobie, d'une raideur de la nuque, d'un signe de kernig et une hyperesthésie cutanée. Ce syndrome méningé trouve une signature biologique au sein du liquide céphalo-rachidien.

La Ponction lombaire ramène un liquide clair dans lequel l'examen microscopique décèle une hypercytose qui peut atteindre 500 éléments par mm³, la chimie retrouve un taux d'albumine entre 50 et 100 mg %. On a pu noter dans certaines formes, des troubles neurologiques plus importants qui resteront transitoires, ou ailleurs précéderont de peu la mort. Il en est ainsi des troubles de la conscience que l'on peut rencontrer à tous les degrés et qui peuvent prendre la forme, dans les cas les plus graves, d'une crise convulsive avec coma.

Lorsque la maladie évolue favorablement, dans aucun cas on ne signale de séquelle neurologique ou psychi-atrique.

La statistique américaine relève dans 48 % des cas, une atteinte neurologique manifeste, soit par la présence d'un seul signe, soit par l'association de plusieurs.

Notre deuxième observation est assez exceptionnelle par l'intensité de ce syndrome neurologique. Celui-ci est survenue en dehors de tout trouble métabolique s'inscrivant dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë mal équilibrée. Il n'y avait en particulier pas d'hyperhydratation cellulaire justifiant ce tableau. On est ainsi conduit à penser que le cerveau a été atteint de façon massive par le spirochète, constatation que nous n'avons pas retrouvée dans la littérature médicale. Il est très dommage que nous n'ayons pas eu d'examen anatomopathologiques pour confirmer cette hypothèse.

7) Le Syndrome hémorragique -

Il est déjà manifeste, mais à un degré minima, dans le début : injection conjonctivale, épistaxis, ecchymoses. Mais purpura, hématuries macroscopiques ou microscopiques, hématomes et melomes ne sont que l'apanage des formes graves. Encore que tous les auteurs soulignent la rareté du syndrome hémorragique même dans ces formes, du moins en Europe.

Les examens de laboratoire permettent de constater l'absence de troubles de la crase sanguine.

Dans le travail de J. REILLY, on pouvait déjà constater que "les hémorragies sont inconstantes, même dans les formes graves de l'affection que nous observons en France"... "Ramenées à leur juste proportion, les hémorragies n'en constituent pas moins un symptôme fréquemment noté".

La constatation de saignements abondants, particulièrement s'ils sont d'origine digestive, est un élément significatif de gravité de la spirochètose ictéro-hémorragique en cours. Nos deux malades ont présenté des hémorragies digestives, mais dans le second cas, elles sont apparues au troisième jour de la maladie.

8) Les signes cardio-vasculaires -

L'atteinte cardio-vasculaire est déjà manifeste au début de la maladie par une tendance à l'hypotension artérielle. Dans certains cas, on peut observer des arythmies transitoires ou des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Enfin l'insuffisance circulatoire terminale est l'expression majeure de la gravité de la leptospirose. Mais elle ne signe pas obligatoirement l'atteinte myocardique propre.

A côté de ces grands syndrômes qui sont rassemblés à des degrés divers au cours de la maladie, il faut signaler la survenue de phénomènes exanthématiques et la possibilité de sortie d'une éruption herpétique. Enfin, l'oeil peut être également lésé. Mais ces derniers symptômes sont à mettre sur un plan secondaire, car ils ne mettent pas en jeu le pronostic vital.

9) Les éléments pronostics.

Cette étude des grands syndrômes qui caractérisent la leptospirose ictéro-hémorragique ne doit pas nous faire penser qu'ils sont tous présents simultanément dans toutes les formes de leptospirose.

L'hépto-néphrite est constante à des degrés divers, c'est surtout elle qui influence l'évolution. En particulier, la tubulo-néphrite aiguë, si elle est suraiguë et ne laisse pas au traitement correctement conduit, le temps de corriger l'acidose métabolique et les troubles électrolytiques, peut être responsable de l'issue fatale. Mais cette éventualité est très rare, on assiste plutôt à la constitution d'une insuffisance rénale aiguë dont les troubles seront suivis quotidiennement par les examens cliniques, électriques et biologiques qui permettront d'adapter le traitement au moment présent et de le modifier.

Ainsi tout est mis en oeuvre pour que l'organisme puisse passer le cap de la période anurique. Mais alors à ce moment là, peuvent s'établir des complications liées à "l'hospitalisme" ; ceci surtout lorsque l'anurie se prolonge et que le rein n'a pas eu le temps de récupérer.

CROSNIER J. a rapporté une observation que nous avons été tentée de rapprocher de la première observée à Claude-Bernard :

En Septembre 1961, Fr.. Paul, âgé de 60 ans, présente une spirochétose ictéro-hémorragique sévère avec anurie. Quatre séances d'hémodialyses ont été pratiquées. La diurèse reprend le dix-huitième jour, mais l'état reste préoccupant en raison d'hémorragies digestives et d'une septicémie à *Aerobacter*. Mort le vingt-deuxième jour de la maladie. A l'autopsie, le rein est le siège d'un oedème intersticiel très peu cellulaire, les lésions tubulaires sont discrètes, essentiellement constituées par des images de régénération. Les glomérules et les vaisseaux sont normaux.

Dans ce cas, le malade meurt d'une surinfection liée à l'hospitalisation à un moment où le rein récupérait.

L'hépatite, deuxième élément de l'hépto-néphrite, est un facteur important. Si l'atteinte hépatique n'est pas cause de mort, par contre, il faut considérer que d'après la statistique américaine tous les malades décédés ont été ictériques.

Les conclusions de J. REILLY sont restées parfaitement valables dans ce domaine, à savoir que l'atteinte hépatique n'engendre pas de dégénérescence aigüe entraînant la mort. L'élément hépatique n'intervient donc pas dans le pronostic évolutif de cette maladie.

L'atteinte neurologique est certainement un facteur important sur lequel il faut compter au cours des spirochétoses graves. Nous ne considérons pas ici les troubles neurologiques qui pourraient témoigner d'une hyperhydratation cellulaire consécutive à des erreurs diététiques au cours de l'insuffisance rénale aiguë. Mais nous voulons souligner ici l'existence de troubles de la conscience d'apparition brutale, suivis de crises convulsives pouvant aller jusqu'à l'état de mal convulsif aboutissant au coma mortel. Ceci est la preuve d'une atteinte diffuse du système nerveux central, comme ce fut le cas de Mme L...

Enfin dernier point important pouvant entraîner la mort par leur abondance : les hémorragies. Elles sont rarement observées surtout au cours des formes de la maladie rencontrées en Europe. Elles étaient présentes chez nos deux malades ; il faut souligner qu'elles sont apparues sous forme d'hématémèses dans notre deuxième observation au 3ème jour de la maladie ; avant même que la malade soit hospitalisée.

Au total, l'hépto-néphrite est en fait l'élément clé des formes graves de la leptospirose ictéro-hémorragique ; le facteur neurologique et le facteur hémorragique s'y associe souvent. Mais dans la forme gravissime du type de notre seconde observation, c'est l'atteinte pluriviscérale massive qui est certainement responsable de la mort.

3eme Partie : L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les études anatomiques vont venir confirmer les conclusions du chapitre clinique et mettre en évidence l'intérêt fondamental de l'atteinte rénale au cours des formes graves de la leptospirose ictéro-hémorragique.

1.- Etude du rein -

Nous allons étudier les modifications anatomo-pathologiques observées au niveau des reins de sujets morts de leptospirose.

A l'autopsie, quelque soit la date par rapport au début de la maladie, ces viscères sont augmentés de volume, de couleur jaune brun, et de consistance pâteuse.

Ils se laissent aisément décortiquer, révélant une surface lisse et luisante constellée de pétéchie et de larges plaques hémorragiques. A la coupe, la tranche de section est oedémateuse et brillante. La corticale est épaissie, atteignant dans certains cas, 3,5 cm d'épaisseur.

Les lésions histologiques se présentent sous des aspects variables. Une constatation est retrouvée chez tous les auteurs : les glomérules sont pratiquement toujours indemnes. Les seules images que l'on puisse observer, mais qui sont inconstantes, sont une congestion des bouquets vasculaires et parfois une tuméfaction de quelques cellules épithéliales de la capsule de Bowman.

Par contre c'est au niveau des tubules que siègent le maximum des lésions. Cependant, il faut signaler que dans certains cas rares, les tubes contournés sont aussi intacts, tout au plus peut-on trouver quelques figures de karyokinèse. Les seules anomalies siègent dans la zone médullaire : congestion des capillaires qui sont distendus et bourrés d'hématies et infiltration des espaces conjonctifs par de nombreux leucocytes à prédominance mononucléaires.

Les lésions s'étendent et se modifient suivant la date de l'autopsie par rapport au début de la maladie.

En cas de mort précoce, pendant la première semaine de la maladie, les modifications se situent presque toujours au niveau du tube contourné et de la branche ascendante de l'anse de Henlé ; elles vont depuis le simple gonflement des cellules de l'épithélium avec une bordure en brosse peu distincte ou même tout à fait détruite jusqu'à la nécrose complète avec homogénéisation du protoplasme et disparition du noyau. Ces lésions sont parcellaires, on observe en effet, une juxtaposition de tubes sains et de tubes en voie de dégénérescence. A côté de ces cellules altérées, on note des figures de karyokinèse, enfin, parfois, des foyers hémorragiques. Enfin on note une congestion des capillaires surtout dans la médullaire sous-corticale.

Lorsque la mort survient plus tardivement au cours de l'évolution de la leptospirose, les foyers de nécrose cellulaire de l'épithélium tubulaire s'étendent. La membrane basale est irrégulière et fragmentée. Par endroit, on observe une distension de la lumière des tubes par une substance hyaline et granuleuse.

Dans les formes plus tardives, lorsque les malades succombent au-delà du 15^e jour, les lésions sont plus accentuées mais elles gardent le même type d'ensemble.

Les foyers de nécrose des cellules épithéliales tubulaires sont encore plus étendus que précédemment; enfin, la réaction inflammatoire qui, au début, est localisée au cortex et à la médullaire externe diffuse ensuite partout.

Ce type de lésions caractérisé par des images parcel-laires de dégénérescence des cellules épithéliales des tubes contournés, et par la présence de figures de karyokinèse, est celui que l'on rencontre le plus couramment.

GARNIER et REILLY signalent un autre aspect beaucoup plus rare : congestion aigüe hémorragique localisée à la corti-cale, de nombreux tubes contournés et quelques glomérules sont alors distendus par des globules rouges.

A côté des lésions tubulaires, au niveau du tissu intersticiel, siège une réaction oedémateuse particulièrement importante au stade initial de l'insuffisance rénale et une infiltration de lymphocytes et de monocytes.

Comme l'a souligné AUSTONI, il faut remarquer le contraste entre la pauvreté des lésions observées et la gravité des perturbations du fonctionnement rénal ; ce qui permettrait de penser que les lésions siègent essentiellement à niveau ^{un} infracellulaire.

Ces lésions touchent l'épithélium des tubes contournés, associant des images de dégénérescence à côté de figures de mitose. Au niveau du tissu intersticiel, oedème et infiltration lympho-monocytaire. Par contre, les glomérules sont indemnes.

2.-Anatomie pathologique du foie -

L'examen macroscopique du foie apporte peu de renseignements, l'organe est augmenté de volume quelque soit la durée d'évolution de la maladie. Sa coloration varie du jaune vert au pourpre, sa consistance est ferme. Dans certains cas, on a pu observer des hémorragies sous-capsulaires, ailleurs simplement quelques pétéchie. A la coupe, la tranche de section parait uniforme, on ne note jamais d'alternance de coloration ; par ailleurs, la disposition lobulaire est distincte et les canaux biliaires apparaissent normaux. Il faut cependant noter que dans cinq cas AREAN a observé une atteinte de l'ordonnance des lobules. La vésicule biliaire est saine dans la grande majorité des cas et les ganglions du hile sont hypertrophiés, mais nous ne comprimant pas le cholédoque.

Les renseignements fournis par l'examen microscopique sont très variables suivant les cas.

GARNIER et REILLY ont signalé une intégrité à peu près complète du foie retrouvée dans 20 % des cas. L'architecture générale est conservée, l'ordination des travées cellulaires est régulière, tout au plus observe-t-on une hyperplasie des cellules de Küppfer. Un grossissement plus fort montre des modifications des hépatocytes. Dans une même travée cellulaire coexistent des cellules normales et d'autres malades. Ce sont surtout des variations de taille, le plus souvent dans le sens d'une hypertrophie. Les noyaux sont également hypertrophiés, cette dernière image est valable aussi pour les cellules qui ont conservé leur taille normale. Parfois, on remarque la coexistence de plusieurs noyaux dans une même cellule. Enfin, il est rare que l'on ne trouve pas quelques figures de karyokinèse. Les cellules conservent leur structure, ce qui frappe surtout, c'est la richesse en pigment biliaire qui y forme des granulations parfois assez abondantes, se réunissant pour former des blocs.

L'appareil mitochondrial est très peu touché. Il n'y a pas d'image de dégénérescence graisseuse.

Ces formes sont donc caractérisées par une prédominance de la réaction hyperplastique du cytoplasme et surtout du noyau par rapport aux réactions dégénératives, associée à une rétention pigmentaire. Mais plus souvent les coupes de tissu hépatique révèlent des lésions qui varient dans leur intensité et l'importance de leur diffusion. Le fait dominant est une désorganisation des travées cellulaires.

Les lobules sont alors constitués d'une juxtaposition de cellules qui peuvent revêtir trois aspects différents. Certaines ont un contour irrégulier, un cytoplasme très éosinophile et un noyau pycnotique. D'autres hépatocytes sont hypertrophiés avec un contour polyhédrique, leur cytoplasme est dense, faiblement basophile et granuleux ou homogène. Dans cinq cas, AREAN a observé à l'intérieur de certaines cellules hépatiques un grand nucléole entouré d'un halo clair évoquant l'aspect d'inclusions intranucléaires.

Quelles que soient les coupes, les figures de mitose sont nombreuses et les cellules de Küppfer sont hyperplasiées. Les sinusoides sont le siège de foyers hémorragiques parfois localisés, ailleurs ayant diffusé ; cette image surtout nette à la périphérie des lobules s'associe souvent à une infiltration de cellules rondes dans les espaces portes qui par ailleurs restent indemnes.

Enfin, il faut noter qu'AREAN a rapporté 4 observations qui présentent des différences notoires en comparaison des images observées habituellement. Au premier examen, on est frappé par l'existence d'une myriade de foyers nécrotiques répartis au hasard sur la coupe sans systématisation.

Les hépatocytes ont alors un aspect ratatiné avec un cytoplasme granuleux, acidophile, un noyau pycnotique avec des images de karyorrhexis.

On peut noter par endroit une infiltration inflammatoire modérée, composée de lymphocytes, monocytes et cellules du plasma. Les sinusoides au pourtour de ces foyers sont congestifs et contiennent un grand nombre de lymphocytes, monocytes d'aspect spumeux, de macrophages et de cellules comparables à des corps de Council.

L'architecture des travées cellulaires hépatiques situées à la périphérie de ces foyers est intacte, mais comme toujours, on note des figures de mitose, des multiplications nucléaires et une hyperplasie des cellules de Küppfer.

Les lésions hépatiques de la leptospirose sont, en règle, discrètes : rétention pigmentaire, désorganisation des travées cellulaires et hyperplasie des cellules de Küppfer.

4e Partie : PHYSIOPATHOLOGIE

Il serait intéressant, après avoir étudié la symptomatologie clinique de la leptospirose et les lésions histologiques qu'elle provoque, d'essayer d'envisager quels sont les mécanismes responsables de ces troubles.

Nous commencerons par une étude expérimentale de la maladie, puis nous confronterons les résultats des examens anatomo-pathologiques et d'exploration fonctionnelle du foie et des reins. Dans un dernier paragraphe, nous tenterons de rassembler les différents facteurs susceptibles d'intervenir.

A.- La maladie expérimentale -

AREAN a fait une étude intéressante de la maladie expérimentale tant du point de vue clinique, qu'histologique et même histochimique. Il inocule douze cobayes avec un filtrat de culture de leptospires virulents, par voie intrapéritonéale et constate que la maladie débute par une septicémie : 24 à 48 heures après l'injection, ascension thermique à 39° - 40°. Les animaux refusent leur nourriture, leur poids d'abord stationnaire commence à chuter les jours suivants, en même temps leur fourrure devient ébouriffée et on observe des pétéchies sous-conjonctivales.

Au bout de quatre à cinq jours, la chute thermique très rapide, coïncidant avec l'apyrexie, l'état général s'altère et surtout l'ictère apparaît, en même temps l'oligurie débute. Enfin, des hémorragies s'extériorisent parfois sous forme de méloena. Ving' quatre à trente six heures plus tard, les animaux meurent.

A partir du lendemain de l'inoculation, AREAN sacrifie quotidiennement 2 cobayes malades et un témoin. Les deux derniers de la série seront dans un état moribond le sixième jour.

Pendant les 72 premières heures, aucune lésion macroscopique ni microscopique évidente n'est décelée.

Le quatrième jour, on voit des pétéchies au niveau des poumons et du tissu sous-cutané. Au microscope optique, on observe de petites hémorragies et un oedème dans la plupart des organes.

Le cinquième, les lésions s'intensifient, à l'ouverture des animaux, on est frappé par la teinte gris jaune des tissus sous-cutanés, et par les pétéchies et les larges hémorragies qui envahissent tous les viscères.

Le foie est augmenté de volume, friable et congestif. L'histologie révèle une hyperplasie des cellules de Küppfer et des images de nécrose et de mitose des hépatocytes ainsi que par endroit, une rupture des travées cellulaires.

Les reins sont modérément augmentés de volume et on peut observer à la coupe une congestion des vaisseaux des pyramides et de la jonction cortico-médullaire. A l'examen microscopique, on note des foyers de dégénérescence hydropique de l'épithélium tubulaire. Quant aux glomérules, ils sont simplement congestifs.

Le sixième jour, les hémorragies sont beaucoup plus abondantes. Au niveau du foie, on observe une désorganisation importante des travées cellulaires et une nécrose isolée de certains hépatocytes. Les autres cellules sont, soit polyédriques et plurinuclées, soit mitotiques avec un noyau irrégulier finement vacuolisé.

Les reins ont doublé de poids, la corticale est oedematisée, pâle et friable, la médullaire congestive.

Le microscope objective les foyers de dégénérescence hydropique de l'épithélium qui touche les segments tubulaires au hasard; cependant, les images sont surtout nettes au niveau de la corticale externe et atteignent plus spécialement les tubes contournés proximaux et distaux. Les glomérules sont indemnes normis une légère congestion des bouquets vasculaires. AREAN a encore approfondi son travail en faisant une étude histochimique des coupes de rein dont voici les résultats :

Des modifications ne sont apparentes qu'à partir du cinquième jour de la maladie. Il observe alors des zones mal délimitées au niveau desquelles l'activité de la phosphatase alcaline est diminuée, ceci est surtout valable pour les tubes proximaux et distaux. Les seuls segments tubulaires qui donnent une réaction positive sont les portions intra-corticales du système collecteur. Le sixième jour de la maladie, cette réduction d'activité de la phosphatase alcaline s'étend au cortex et à la médullaire externe, seuls quelques segments des tubes collecteurs donnent une réaction faiblement colorée.

AREAN , en soulignant la pauvreté des lésions histologiques rénales et la sévérité de la détérioration de l'activité de la phosphatase alcaline, montre l'importance des lésions enzymatiques qui précèdent et prennent le pas sur les modifications histologiques. L'altération fonctionnelle prime donc nettement sur les modifications morphologiques telles, du moins, qu'elles apparaissent au microscope optique.

B.- Les lésions hépatiques de la leptospirose humaine -

.- Les fragments autopsiques de foie objectivent un certain nombre de modifications : une désorganisation des travées cellulaires, une vacuolisation des cellules, une dégénérescence acidophile avec noyau pycnotique, qui confirment une atteinte hépato-cellulaire aboutissant rarement à la nécrose. Une rétention pigmentaire est couramment retrouvée. Enfin, l'hyperplasie des cellules de Küppfer témoigne de la participation mésenchymateuse.

Ces données anatomiques sont actuellement complétées par des examens biopsiques. Ainsi OVERSTAG a observé au niveau de neuf biopsies qu'il a pratiquées, une désorganisation des travées lobulaires. De même, ERICHSON, en examinant les fragments biopsiques de deux patients, a retrouvé cette dissociation hépato-cellulaire ainsi qu'une stase pigmentaire intracellulaire et intra-canalicules biliaires, le tout complété par une réaction inflammatoire au niveau des espaces portes.

Les résultats autopsiques et biopsiques concordent donc : association d'une dislocation trabéculaire et d'une rétention pigmentaire.

.- Quels renseignements nous apportent l'exploration fonctionnelle du foie de ces malades ?

Le syndrome de rétention biliaire est manifeste : ainsi qu'en témoigne une augmentation de la bilirubine totale dont le taux peut atteindre 30 mg p. 100 et même chez notre deuxième malade 72 mg p. 100, sans augmentation concomitante du cholestérol ni des phosphatases alcalines. Le syndrome de cytolyse est discret comme en témoigne l'élévation à peine significative des transaminases : S.G.O. et S.G.P. La fonction de synthèse de l'hépatocyte est également peu perturbée : en effet si l'on peut observer au maximum de l'ictère une baisse

modérée des différents facteurs du complexe prothrombique, elle n'est que transitoire, de même que la baisse de la fraction estérifiée du cholestérol. Enfin, l'atteinte du mésenchyme se traduit par une positivité discrète des réactions de floculation.

En résumé : Les examens anatomo-pathologiques, biopsiques, et les examens fonctionnels mettent en évidence des lésions hépatiques, en règle, discrètes : rétention pigmentaire, désorganisation des travées cellulaires et réaction hyperplasique des cellules de Küppfer. Les examens biologiques objectivent surtout une importante rétention biliaire.

Sur le plan anatomique, nous sommes loin des ictères infectieux avec réaction inflammatoire importante et dégénérescence cellulaire étendue. Très différentes sont également les lésions de l'atrophie jaune aiguë du foie; la dégénérescence cellulaire, nécrose et dégénérescence graisseuse dominent tandis que l'architecture du lobule est conservée.

C.- Les lésions Rénales de la leptospirose humaine -

.- Tous les examens anatomo-pathologiques confirment l'atteinte tubulaire et l'intégrité de l'appareil glomérulaire. Les images couramment rencontrées sont à type de dégénérescence parcel-
laire de l'épithélium tubulaire cotoyant des figures de mitose. Une infiltration du tissu interstitiel par des lymphocytes et des monocytes est également signalée.

Depuis quelques années, les biopsies rénales que l'on peut effectuer chez des malades en voie de guérison fournissent des renseignements supplémentaires. Là aussi, les auteurs s'accordent pour localiser les lésions au niveau des tubules et de l'interstitium ; alors que les glomérules sont intacts. Il faut cependant faire une réserve, comme nous le verrons ultérieurement, depuis que le microscope électronique a révélé des anomalies ignorées auparavant.

Au microscope optique, dans les formes mineures de la maladie, on observe des modifications histologiques au niveau des tubes contournés et des tubes collecteurs parfois. Les cellules nécrosées sont de taille réduite avec un cytoplasme acidophile, elles sont parfois répandues dans la lumière tubulaire. Dans cinq observations, PENNA et BRITO ont signalé une rupture de la membrane basale avec issue de matériel protéique hyalin vers le tissu interstitiel, le tout circonscrit par une réaction inflammatoire secondaire.

A côté de ces foyers de nécrose, on rencontre des zones de régénération de l'épithélium tubulaire avec des figures de mitoses typiques : cellules à gros noyau et cytoplasme basophile au sein duquel apparaissent des mitochondries. Nécrose et régénération côtoient par endroit un épithélium indemne. Enfin, à la jonction cortico-médullaire, présence d'oedème et de petits foyers hémorragiques.

Le microscope électronique a révélé des images non perceptibles avec les moyens optiques utilisés jusqu'alors.

Au niveau des glomérules, on ne retrouve pas d'anomalie des cellules épithéliales, mais les cellules mésenchymateuses ou "deep cells" présentent parfois un dépôt de substance formant une membrane entre le cytoplasme et la partie la plus interne de la membrane basale du glomérule. Les cellules épithéliales sont normales : une seule remarque, leur richesse en organites et en ribonucléine et la fusion par endroit avec une tendance à la pédiculisation.

Si quelques anomalies glomérulaires ont ainsi été observées, le maximum des lésions est toujours localisé au niveau des tubules et surtout des tubes proximaux. Certaines cellules présentent une disparition complète de la bordure en brosse, d'autres un épaississement de la membrane basale, d'autres encore une raréfaction des mitochondries. Une observation peu courante a été notée : un stade avancé de nécrobiose cellulaire avec présence de nombreux corps denses, dont la signification peut être à double sens. Ce sont, soit des lysosomes, contenant des phosphatases acides et d'autres enzymes hydrolytiques, devenant actifs lors de la dégénérescence cellulaire ; soit des précurseurs des mitochondries dont le nombre augmente lorsque leur évolution est interrompue.

.- Quels renseignements supplémentaires nous apportent l'exploration fonctionnelle des reins ?

Un fait est commun à presque tous les malades, une diminution de l'excrétion urinaire : oligurie s'accroissant progressivement pour aboutir à l'anurie. Parfois anurie d'emblée.

Au début de la maladie, l'azotémie commence à croître, pendant les six premiers jours l'ascension est rapide en raison du catabolisme azoté important lors du syndrome infectieux. Les jours suivant le taux d'urée continue à augmenter de façon moins rapide. L'azoturie qui, lors de la première période, peut rester autour de 14 à 15 g. par litre, diminue ensuite, ce qui associé à une réduction de la diurèse ne permet pas l'épuration de l'organisme. Les examens chimiques et bactériologiques des urines révèlent fréquemment une protéinurie, une hématurie, enfin, parfois, une pyurie.

AJUSTONI et CORA ont fait une étude intéressante chez des sujets atteints de leptospirose ; et ils ont été amenés à faire les conclusions suivantes : dans les formes les moins sévères de la maladie, le taux de filtration glomérulaire est peu ou légèrement augmenté, cependant que l'activité des tubes mesurée par l'excrétion de l'acide para-amino-hippurique est considérablement diminuée. En conséquence, la plus grande partie de l'urine filtrée par le glomérule est réabsorbée par l'épithélium tubulaire lésé. Chez les malades dont l'atteinte rénale est plus sévère le T_m de l'acide para-amino-hippurique devient négligeable ou absent cependant que la filtration glomérulaire diminue conduisant à l'oligurie ou l'anurie. Dans les formes les plus graves, l'azotémie est due non seulement à la réabsorption de l'urine filtrée, au niveau des tubes lésés, mais aussi à la diminution de la filtration glomérulaire.

Le rétablissement de la fonction rénale débute par la restitution de la fonction glomérulaire et, plus tard, mais beaucoup plus lentement, par la récupération de ses fonctions tubulaires. Au total, les résultats des examens anatomo-pathologiques et de l'exploration fonctionnelle des reins concordent : l'atteinte rénale se caractérise par une tubulo-néphrite aiguë.

Mais ces lésions rénales ne sont pas spécifiques de la Leptospirose, pas plus que les altérations hépatiques. Nous retrouvons des images identiques dans les tubulo-néphrites aiguës consécutives au choc, aux accidents d'incompatibilité transfusionnelle, ou aux intoxications mercurielles.

Ces analogies histologiques avec la néphropathie hypoxique ont fait évoquer un facteur hémodynamique important dans la genèse des lésions rénales. Lors de la période initiale de la maladie, on observe une tendance à l'hypotension, une vasodilatation cutanée, une fuite plasmatique hors des vaisseaux comme le prouve l'élévation de l'hématocrite ; ces troubles du tonus vaso-moteur permettent de penser que le flux sanguin rénal diminue pendant cette période. Ainsi AUSTONI et CORA ont constaté au niveau des reins de deux malades morts la première semaine, une congestion capillaire et un oedème intersticiel important particulièrement dans la papille rénale.

Avant que ne se manifeste l'insuffisance rénale, des modifications circulatoires se produisent dans tous les organes et en particulier les reins comme en témoignent la protéinurie et parfois l'hématurie. Des modifications de la perméabilité des capillaires glomérulaires et péri-tubulaires provoquent une ischémie rénale et ses conséquences : la nécrose anoxique des cellules épithéliales tubulaires. Les systèmes enzymatiques localisés dans les mitochondries, en raison de leur fragilité, sont touchés les premiers par l'hypoxie et ne peuvent plus remplir leur rôle au cours de la sécrétion urinaire. Nous comprenons ainsi pourquoi les troubles fonctionnels rénaux précèdent les modifications histologiques. L'hypoxie joue donc un rôle important dans la constitution de la néphropathie tubulaire aiguë leptospirosique.

Mais un autre facteur a été invoqué, en particulier par AREAN ; il souligne des analogies entre les manifestations cliniques et histologiques observées au cours des leptospiroses et celles provoquées chez l'animal par les endotoxines des bactéries Gram négatif. On peut dès lors penser qu'une ou plusieurs toxines synthétisées ou libérées par les leptospires sont responsables de certaines lésions. L'existence de cette toxine reste encore à prouver que ce soit une endo-ou une exotoxine.

Au total :

La leptospirose ictéro-hémorragique est au début une septicémie au cours de laquelle des décharges bactériennes provoquent l'essaimage des leptospires dans tous les viscères avec une prépondérance dans le foie et les reins.

Mais ensuite, la conjonction de plusieurs facteurs est nécessaire à la constitution de cette néphropathie tubulaire aigüe et de cette hépatite : le germe lui-même, les modifications hémodynamiques locales, une ou plusieurs toxines enfin, mais qui n'ont pas encore été isolées et dont le rôle reste encore problématique.

- CONCLUSIONS -

- I - Il nous a été donné d'observer au Centre de Réanimation de l'Hôpital Claude-Bernard, deux cas de Leptospirose ictéro-hémorragique d'une gravité exceptionnelle puisque mortels.

En relatant ces deux observations, notre but est de préciser les causes pouvant engendrer la mort au cours de la leptospirose ictéro-hémorragique, à une époque où l'on possède une thérapeutique anti-infectieuse efficace et de puissants moyens d'épuration extra-rénale qui doivent être capables de faire franchir le cap difficile de l'insuffisance rénale aigüe.

- II - L'analyse de nos deux observations permet de souligner un certain nombre de faits :

.-La gravité du tableau clinique de notre premier malade est contingente d'une insuffisance rénale gravissime, ayant nécessité plusieurs séances d'hémodialyse, la mort survenant dans un tableau de surinfection et d'hémorragies profuses sans que la diurèse ait repris.

L'atteinte rénale est ici directement responsable de la gravité de la situation mais des complications infectieuses liées à l'hospitalisme ont précipité l'évolution. Dans un service de Réanimation, on sait combien sont nombreuses les portes d'entrée ouvertes à l'infection : cathéters veineux, sondes vésicales, ceci en dépit des soins d'asepsie apportés à leur mise en place.

Au vingt cinquième jour, la diurèse n'avait pas repris, mais la nature même des lésions anatomiques rénales constatées n'interdisait pas de penser qu'avec un délai plus long, on aurait pu assister à une reprise de la diurèse. Autrement dit, si le pronostic était étroitement lié à l'anurie, la responsabilité directe de la mort est plutôt attribuée à l'hospitalisme.

.- Notre deuxième observation est très originale par rapport à ce qui a été jusqu'alors rapporté dans la littérature médicale.

La gravité est prouvée par l'anurie constatée d'emblée, mais le pronostic a été lié à un état de mal épileptique suivi d'un coma, révélant certainement une atteinte diffuse du système nerveux central. Un collapsus cardio-vasculaire irréversible a fait rapidement suite à ce tableau neurologique. Autrement dit, cette observation offre la particularité de représenter une forme gravissime d'hépto-néphrite prouvée par l'ictère et l'anurie d'emblée, mais dont l'évolution particulièrement aiguë a été fatale dans un tableau neurologique, où doit être exclue toute interférence métabolique liée à des erreurs diététiques s'inscrivant dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë.

III - Nous avons effectué une revue de la symptomatologie clinique des formes graves de leptospirose ictéro-hémorragique.

Pour ce, nous avons comparé deux statistiques ; la première représente l'époque héroïque et emprunte les remarquables travaux de M. GARNIER et J. REILLY dont la thèse de Doctorat en médecine avait été consacrée aux formes graves de Spirochétose. La seconde plus récente est américaine et porte sur une étude extensive de la leptospirose aux Etats-Unis de 1949 à 1961 en réunissant 483 observations.

Cette dernière statistique tient compte de l'avènement des antibiotiques et plus récemment des progrès de la réanimation médicale.

On ne peut manquer d'être surpris de constater que la mortalité est restée pratiquement inchangée autour de 8 pour 100. Il faut faire quelques réserves sur une telle comparaison statistique, étant donné qu'elle représente des expériences de contrées fort éloignées et que la toxicité des germes pathogènes peut être dans ces conditions, très différente. Cependant, on est obligé de conclure que la leptospirose ictéro-hémorragique est restée une maladie extrêmement grave, témoin les deux observations que nous avons rapportées.

IV - Les études anatomiques les plus intéressantes portent sur le rein et le foie.

a/ Sur le plan rénal -

L'atteinte est purement tubulaire parcellaire et prédomine au niveau des tubes contournés : à côté de tubes sains, on observe des tubes dont les cellules sont en voie de cytolypse protoplasmique ou d'homogénéisation, d'autres avec des figures de karyokinèse. La réaction du tissu interstitiel est modérée. A côté de ces lésions habituelles, divers auteurs ont observé assez rarement une congestion hémorragique localisée à la corticale. Quand la mort est retardée, les lésions sont plus accentuées : cytolypse plus diffuse des cellules des tubes contournés et oedème débutant du tissu interstitiel.

Toutes ces lésions sont évocatrices d'une tubulo-néphrite aiguë avec une infiltration interstitielle peu importante.

b/ Sur le plan hépatique -

Le foie est modérément hypertrophié. Les lésions histologiques peuvent être ramenées à trois types :

.- Soit l'intégrité architecturale est complète, certaines cellules sont hypertrophiées souvent plurinucléées, avec parfois image de karyokinèse, les cellules sont riches en pigments biliaires. Les cellules de Küppfer sont volumineuses et bourrées de granulations pigmentaires.

.- Soit il existe une importante dislocation trabéculaire. Les cellules hépatiques sont dissociées et désorientées. Il existe des altérations d'homogénéisation et quelques lésions de cytolyse.

.- Une troisième éventualité est possible, les images sont intermédiaires entre ces deux types.

Ainsi dans ce foie spirochétosique, la réaction hyperplasique avec karyokinèses semble prédominer ; les lésions, quand elles existent, sont à type de dislocation trabéculaire. Enfin, la rétention pigmentaire est importante.

Dans les formes graves mortelles, il faut insister sur l'existence de foyers de nécrose hémorragique disséminés sur tous les viscères, ainsi qu'on les rencontre dans la plupart des maladies infectieuses conduisant à un syndrome malin.

V - Dans un quatrième chapitre, nous avons essayé de faire le point des connaissances actuelles de la pathogénie des atteintes hépatiques et rénales de cette affection.

La maladie expérimentale a permis d'éclaircir un

Mais, plus récemment, les ponctions biopsies, que l'on peut pratiquer à un moment quelconque au cours de l'évolution de la spirochétose et même en période de guérison, sont particulièrement intéressantes. Il est ainsi permis d'affirmer la tubulopathie aigüe caractérisant l'atteinte rénale de la spirochétose ictéro-hémorragique. Des foyers de nécrose de l'épithélium tubulaire cotoient des zones de régénération. Une participation mésenchymateuse est manifeste sous forme d'une infiltration lympho-histiocytaire du tissu interstitiel. Mais ces lésions rénales ne sont pas spécifiques de la leptospirose, on retrouve les mêmes images au niveau des reins au cours du choc, des incompatibilités transfusionnelles et des intoxications en particulier au mercure. Les travaux de certains auteurs ont été à l'origine d'une théorie hémodynamique, en faisant intervenir l'ischémie rénale consécutive à une diminution du flux sanguin rénal.

Quant à l'atteinte hépatique, elle est toujours présente réalisant ainsi l'hépto-néphrite spirochéto-sique qui reste toujours vraie.

Il aurait été intéressant d'envisager les mécanismes des troubles neurologiques constatés au cours des formes graves tels que ceux observés au cours de notre deuxième observation. Malheureusement, nous ne disposons pas d'étude anatomique de ce cas et nous n'avons pu retrouver dans la littérature d'étude concernant ce point fondamental.

VI - Au total, le pronostic de la leptospirose ictéro-hémorragique est celui d'une tubulopathie aigüe toxique, dans l'immense majorité des cas "suraigüe". Les progrès des traitements actuels ont permis de passer le cap difficile de la période anurique, encore faut-il que les complications

inhérentes à un hospitalisme prolongé ne viennent pas précipiter une évolution fatale. Mais il reste sans doute des formes encore plus graves, mais rares, en rapport probablement avec une atteinte polyviscérale de type syndrome malin où l'atteinte neurologique semble particulièrement importante.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur P. MOLLARET

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AREAN, V.M. : Studies on the pathogenesis of leptospirosis. II A. Clinicopathologic evaluation of hepatic and renal function in experimental leptospiral. Infection labor Invest.
1962 - 11 - 273-288
- 2 - AREAN, V.M. : The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease)
Am. J; Path. 1962, 40, 393-423.
- 3 - AREAN, V.M., SARASIN G., GREEN James, The pathogenesis of leptospiroses : toxin production by leptospira ictero-hemorrhagiae.
Am J. Vet. Res. 25, 836-843, May 64.
- 4 - AUSTONI, M. et CORA, D. : The pathogenesis of kidney damage in human leptospirosis.
Trop. Geogr. Med., 1961, 43, 20-26.
- 5 - BRITO D., FREYMULLER E., PENNA D., SANTOS.
Electron microscopy of the biopsied kidney in human leptospirosis.
Am. J. Trop. Med., 14. May 1965, 397-403.
- 6 - CLARK W., HEATH, Jr. MD., ALTON D. ALEXANDER.
Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man 1949-1961 (to be concluded).
The New-England J. of Med., 1965, Vol. 273,
No 16, 857-864

- 7 - CLARK W. HEATH, Jr. MD, AARON D. ALEXANDER.
Leptospirosis in the United States. Analysis of
483 cas in man 1949-1961 (concluded).
The New-England J. of Med., 1965, 273, 17,
915-922.
- 8 - CROSNIER J., DORMONT J., DE MONTERA HK, RUEFF B. -
Les lésions du parenchyme rénal au cours des sep-
ticémies.
Act. Neph. de l'Hôpital Necker, 1962, 120.
- 9 - DEROT M., et BYDLOWSKY R. :
Hépatonéphrites et syndrômes hépato-rénaux.
Encyclopédie Med. Chir. Reins, 18057 A 10 Paris,
1-6.
- 10 - DEROT M. et LEGRAIN M. -
Néphropathies tubulaires aiguës.
Encyclopédie Med. Chir. Reins, 18052 P 10 Paris,
1-11.
- 11 - ERICHSON R.B. et DADEY J.L. -
Liver function and needle biopsy findings in Weil's
desease.
New-York St J. Med., 1964, 64, 1032-1035.
- 12 - GARNIER M. -
Les formes sévères de l'ictère infectieux.
Société Médicale des Hôpitaux. 12 Mai 1916.
- 13 - HAMBURGER J., RICHET G., CROSNIER J. et FUNCK-BRENTANO
J.L. -
Néphrites tubulaires aiguës. Insuffisance Rénale.
Encyclopédie d'urologie, IV, 374-439, Masson edit.
Paris, 1962.

- 14 - INADA, IDO, HOKI, KANEKO et ITO -
The etiology, mode of infection and specific therapy
of Weil's disease. (Spirochetosis ictero-hemorrhagica)
Journal of experim. Med. Septembre 1916.
- 15 - JANBON M., BERTRAND L. et JEAN R. -
Sur la pathogénie de l'ictère dans la leptospirose
à L. Ictero-hemorrhagiae.
Revue du Foie, 1949, 8, 265-268.
- 16 - KOLOCHINE E.B. -
Les méthodes de laboratoire dans le diagnostic des
leptospiroses.
Revue du Prat., 1958, 8, 3381-3390.
- 17 - MATHIEU -
Un cas d'ictère fébrile à rechute.
Gazette des Hôpitaux, 1891, 7-12
- 18 - MELNOTTE P. -
Modes de transmission des Leptospiroses à l'homme
(épidémiologie des leptospiroses).
Revue du Prat., 1958, 8, 3333-3342.
- 19 - MOLLARET P. -
Classification urologique et caractères cliniques
généraux des leptospiroses humaines.
Revue du Prat., 1958, 8, 3343-3349.
- 20 - MORALES F.R., DIAZ Rivera, R.S., CINTRON-RIVERA A.A.,
RULLIAN J.A., BENENSON A.S., et ACOSTA-MATIENZO J. -
The pathogenesis of leptospiral Jaundice.
Am. Intern. Med., 1959, 51, 861-878.

- 21 - MORIN M. et PEROL R.-
Leptospirose ictéro-hémorragique (spirochétose ictéro-hémorragique).
Revue du Prat., 1958, 8, 3351-3359.
- 22 - NOLL et FIRKET -
Observations cliniques sur cent cas de spirochétose ictéro-hémorragique.
Archives Médicales Belges, 1918, LXXI,
380-413.
- 23 - PENNA D., DE BRITO T., AGNIAR PUPO A., MARCONDES-MACHADO M., AYROZA CALVAO P.A. et SOARES DE ALMEIDA S.-
Kidney biopsy in human leptospirosis.
Am. J. Trop. Med., 1963, 12, 896-901.
- 24 - REILLY J.-
Les formes graves de la Spirochétose Ictérigène.
Thèse, Paris 1919.
- 25 - REUBI F. -
Néphropathies aiguës toxiques.
In Néphrologie Clinique. Masson Edit.
Paris 1961, 622-632.
- 26 - STOKES et RYLE -
A short note on Weil's disease (spirochetosis ictero-hemorrhagiae) as it has occurred in the army in Flanders.
Journal R. Army medical Corps, Sept. 1916.

27 - TROISIER Jean -

Les Leptospiroses (Spirochétose ictéro-hémorragique).

Encyclopédie Med. Chir. Maladies Infectieuses

1941, 8086-8088.

28 - WEIL -

Ueber eine eigenthümliche mit Miltztumor, Ikterus
und Nephritis emhergehende Infeckionskraukhiet.

Deutsch. Arch. J; Klin. Med., 1886, Bd XXXIV

